

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2001年6月14日 (14.06.2001)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/42232 A1

(51) 国際特許分類: C07D 309/08, 309/14
(21) 国際出願番号: PCT/JP00/08695
(22) 国際出願日: 2000年12月8日 (08.12.2000) (74) 代理人: 弁理士 津国 肇 (TSUKUNI, Hajime); 〒105-0001 東京都港区虎ノ門1丁目22番12号 SVAX TSビル Tokyo (JP).
(25) 国際出願の言語: 日本語
(26) 国際公開の言語: 日本語 (81) 指定国(国内): AE, AG, AL, AU, BA, BB, BG, BR, BZ, CA, CN, CR, CU, CZ, DM, DZ, EE, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MA, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ZA.
(30) 優先権データ:
特願平11/351712 1999年12月10日 (10.12.1999) JP
特願平2000-38320 2000年2月16日 (16.02.2000) JP (84) 指定国(広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 宇部興産株式会社 (UBE INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒755-8633 山口県宇部市西本町1丁目12番32号 Yamaguchi (JP).
(72) 発明者: および
(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 原田勝正 (HARADA, Katsumasa) [JP/JP], 西野繁栄 (NISHINO, Shigeyoshi) [JP/JP], 島 秀好 (SHIMA, Hidetaka) [JP/JP], 弘津健二 (HIROTSU, Kenji) [JP/JP]; 〒755-8633 山口県宇部市大字小串1978番地の5 宇部興産
添付公開書類:
— 國際調査報告書
2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイドスノート」を参照。

(54) Title: PROCESSES FOR PRODUCING TETRAHYDROPYRANYL-4-SULFONATE AND 4-AMINOTETRAHYDROPYRAN COMPOUND

(54) 発明の名称: テトラヒドロピラニル-4-スルホネート及び4-アミノテトラヒドロピラン化合物の製造方法

(57) Abstract: A process for producing a tetrahydropyranyl-4-sulfonate characterized by reacting 3-buten-1-ol, which is easily available, with a formaldehyde compound and an organic sulfonic acid; and a process suitable for the industrial production of a 4-aminotetrahydropyran derivative, by which the derivative can be produced in high yield under mild conditions through a simple procedure.

(57) 要約:

本発明は、入手が容易な3-ブテン-1-オールに、ホルムアルデヒド化合物及び有機スルホン酸を反応させることを特徴とするテトラヒドロピラニル-4-スルホネートの製造方法、並びに温和な条件で、簡便な方法によって4-アミノテトラヒドロピラン誘導体を高収率で製造出来る、工業的に好適な4-アミノテトラヒドロピラン誘導体の製造方法を提供するものである。

WO 01/42232 A1

明細書

テトラヒドロピラニル-4-スルホネート及び4-アミノテトラヒドロピラン化合物の製造方法

5

技術分野

本発明は、テトラヒドロピラニル-4-スルホネートの製造方法及びテトラヒドロピラニル-4-スルホネートから4-アミノテトラヒドロピラン化合物を製造する方法に関する。テトラヒドロピラニル-4-スルホネートは、スルホニル基の脱離性を利用して、種々の化合物にテトラヒドロピラニル基を導入することが出来る有用な化合物であり、4-アミノテトラヒドロピラン化合物は、医薬や農薬等の合成中間体又は原料として有用な化合物である。

背景技術

従来、3-ブテン-1-オールからテトラヒドロピラニル-4-スルホネートを製造する方法としては、例えば、硫酸の存在下、3-ブテン-1-オールとホルマリンとを反応させて、収率76%でテトラヒドロピラン-4-オールを合成し (Chem. Ber., 88, 1053(1955))、次いで、塩基の存在下、テトラヒドロピラン-4-オールとメタンスルホニルクロライドとを反応させて、収率35%でテトラヒドロピラニル-4-メタンスルホネートを合成する (J. Chem. Soc., 1952, 910) 等のように、テトラヒドロピラン-4-オールを経由して二工程で製造する方法が知られている。

また、4-アミノテトラヒドロピラン化合物を製造する方法としては、従来、例えば、ラネーニッケルの存在下、テトラヒドロピラン-4-オンにアンモニアガスと水素ガスを接触させる方法 (Helv. Chim. Acta., 47, 2145 (1964))、シアノ水素化ホウ素ナトリウムの存在下でテトラヒドロピラン-4-オンとアミンを反応させる方法 (J. Med. Chem., 37, 565 (1994))、テトラヒドロピラン-4-オンを水、N, N-ジメチルホルムアミド及びギ酸の混合液中で加熱する方法 (特開平11-263764号公報) 等が知られている。しかしながら、テト

ラヒドロピラン-4-オンは、合成が比較的困難な化合物である上に、塩基に対して非常に不安定な化合物であり、容易に開環して重合するために取り扱いが煩雑となり、また、目的とする4-アミノテトラヒドロピラン化合物の収率はいずれの方法の場合も低いという問題点がある。

5 一方、4-クロロテトラヒドロピランとアンモニアとを、オートクレーブ中、200℃で反応させる方法 (J. Org. Chem., 36, 522 (1971)) も開示されているが、この反応条件は非常に厳しく、また、収率が低いという問題点がある。

本発明の目的は、入手が容易な3-ブテン-1-オールから、煩雑な操作を必要とすることなく、簡便な方法にて一工程でテトラヒドロピラニル-4-スルホネートを高収率で製造することが出来る、工業的に有利なテトラヒドロピラニル-4-スルホネートの製造方法を提供することである。

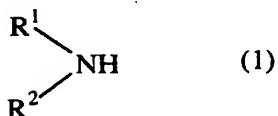
また、本発明の目的は、温和な条件で、簡便な方法によって4-アミノテトラヒドロピラン化合物を高収率で製造できる、工業的に好適な4-アミノテトラヒドロピラン化合物の製造方法を提供するものである。

15

発明の要旨

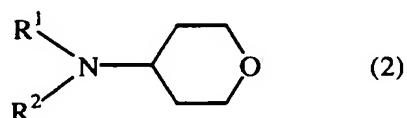
本発明は、3-ブテン-1-オールに、ホルムアルデヒド誘導体及び有機スルホン酸を反応させることを特徴とする、テトラヒドロピラニル-4-スルホネートの製造方法に関するものである。

20 また、本発明は、テトラヒドロピラニル-4-スルホネートと一般式(1)：



式中、R¹及びR²は反応に関与しない基を表わし；また、R¹及びR²は互いに結合して環を形成していてもよい、

で示されるアミンとを反応させることを特徴とする一般式(2)：



式中、R¹及びR²は前記と同義である、
で示される4-アミノテトラヒドロピラン化合物の製造方法に関するものである。

発明を実施するための最良の形態

5 先ず、本発明のテトラヒドロピラニル-4-スルホネートの製造方法について説明する。

本発明の反応において使用する原料の3-ブテン-1-オールは、1, 4-ブタンジオールの脱水反応（例えば、Bull. Chem. Soc. Jpn., 54, 1585(1981)）やブタジエンのモノエポキシ化反応とそれに続く還元反応（例えば、WO 99 3 10 6379）によって容易に合成が可能な化合物である。

本発明の反応において使用するホルムアルデヒド誘導体としては、ホルムアルデヒドの水溶液又はホルムアルデヒドの重合体が挙げられるが、例えば、ホルマリン、パラホルムアルデヒド及びトリオキサンが好適に使用される。

前記ホルムアルデヒド誘導体の使用量は、原料の3-ブテン-1-オールに対して、好ましくは1. 0～5. 0倍モル、更に好ましくは1. 1～2. 0倍モルである（ホルムアルデヒド換算）。これらのホルムアルデヒド誘導体は、単独又は二種以上を混合して使用しても良い。

本発明の反応において使用する有機スルホン酸としては、例えば、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸等のアルキルスルホン酸類；ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、p-クロロベンゼンスルホン酸、p-ブロモベンゼンスルホン酸等のアリールスルホン酸類が挙げられる。

前記有機スルホン酸の使用量は、原料の3-ブテン-1-オールに対して、好ましくは1. 0～5. 0倍モル、更に好ましくは1. 1～3. 0倍モルである。

本発明の反応は、溶媒の存在下又は非存在下において行われる。使用される溶媒としては、例えば、水；ベンゼン、トルエン、キシレン、メシチレン等の芳香族炭化水素類；クロロホルム、ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類；酢酸エチル、酢酸ブチル等の有機酸エステル類；テトラヒドロピラン、ジイソプロピルエーテル等のエーテル類が挙げられるが、好ましくは芳香族炭化水素類、更に好ましくは、ベンゼン、トルエン、特に好ましくはトルエンが使用される。

前記溶媒の使用量は、3-ブテン-1-オール1gに対して好ましくは0~50ml、更に好ましくは0~10mlである。これらの溶媒は、単独又は二種以上を混合して使用しても良い。

本発明の反応は、原料の3-ブテン-1-オール、ホルムアルデヒド誘導体及び有機スルホン酸を液相で接触させるのが好ましく、例えば、不活性ガスの雰囲気にて、3-ブテン-1-オール、ホルムアルデヒド誘導体及び有機スルホン酸を混合して、加熱攪拌する等の方法によって、常圧下又は加圧下で行われる。上記化合物の混合順序は任意であり、すべてを同時に混合してもよく、または、いずれか一種または二種の混合物に残りのものを適宜、逐次または同時に添加してもよい。その際の反応温度は、好ましくは10~80°C、更に好ましくは20~60°Cである。

なお、上記反応の最終生成物であるテトラヒドロピラニル-4-スルホネートは、例えば、反応終了後に溶媒を留去した後、蒸留、再結晶、カラムクロマトグラフィー等による一般的な方法によって精製される。

次に、本発明の4-アミノテトラヒドロピラン化合物の製造方法について説明する。

本発明の反応において使用する原料のテトラヒドロピラニル-4-スルホネートは、例えば、上記したように、3-ブテン-1-オールに、ホルムアルデヒド誘導体（例えば、ホルマリン）及び有機スルホン酸を反応させることによって、容易に合成が可能な化合物である。

前記テトラヒドロピラニル-4-スルホネートとしては、例えば、テトラヒドロピラニル-4-メタンスルホネート、テトラヒドロピラニル-4-エタンスルホネート等のテトラヒドロピラニル-4-アルキルスルホネート；テトラヒドロピラニル-4-ベンゼンスルホネート、テトラヒドロピラニル-4-p-トルエンスルホネート、テトラヒドロピラニル-4-p-クロロベンゼンスルホネート、テトラヒドロピラニル-4-p-プロモベンゼンスルホネート等のテトラヒドロピラニル-4-アリールスルホネートが挙げられる。

本発明の反応において使用するアミンは、前記の一般式（1）で示される。その一般式（1）において、R¹及びR²は、反応に関与しない基であり、具体的に

は、同一或いは異なっていても良く、水素原子；置換基を有していても良い、アルキル基、シクロアルキル基、アラルキル基又はアリール基を示す。また、R¹及びR²は結合して環を形成していても良い。

前記アルキル基としては、特に炭素原子数1～10のアルキル基が好ましく、
5 例えは、メチル基、エチル基、プロピル基（及びその異性体）、ブチル基（及びその異性体）、ペンチル基（及びその異性体）、ヘキシル基（及びその異性体）、ヘプチル基（及びその異性体）、オクチル基（及びその異性体）、ノニル基（及びその異性体）、デシル基（及びその異性体）が挙げられる。

前記シクロアルキル基としては、特に炭素原子数3～7のシクロアルキル基が
10 好ましく、例えは、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基が挙げられる。

前記アラルキル基としては、特に炭素原子数7～10のアラルキル基が好ましく、例えは、ベンジル基、フェネチル基（及びその異性体）、フェニルプロピル基（及びその異性体）、フェニルブチル基（及びその異性体）が挙げられる。

15 前記アリール基としては、特に炭素原子数6～14のアリール基が好ましく、例えは、フェニル基、p-トトリル基、ナフチル基、アントラニル基が挙げられる。

前記のアルキル基、シクロアルキル基、アラルキル基又はアリール基は置換基を有していても良い。その置換基としては、炭素原子を介して出来る置換基、酸素原子を介して出来る置換基、窒素原子を介して出来る置換基、ハロゲン原子の中から選ばれる少なくとも一つが挙げられる。

前記炭素原子を介して出来る置換基としては、例えは、メチル基、エチル基、プロピル基等のアルキル基；ベンジル基等のアラルキル基；フェニル基等のアリール基；シアノ基が挙げられる。

前記酸素原子を介して出来る置換基としては、例えは、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基、ベンジルオキシ基等のアルコキシ基；フェノキシ基等のアリールオキシ基；アセチルオキシ基、ベンゾイルオキシ基等のアシルオキシ基が挙げられる。

前記窒素原子を介して出来る置換基としては、ニトロ基；アミノ基が挙げられる。

前記ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。

本発明の反応において使用するアミンとしては、アミンそのものでも良いが、常圧で沸点の低いアミンの場合には、取り扱いが容易な水溶液又はアルコール溶液として用いるのが好ましい。その濃度は、好ましくは1～90重量%、更に好ましくは3～60重量%である。

前記アミンの使用量は、原料のテトラヒドロピラニル-4-スルホネートに対して、好ましくは1～60倍モル、更に好ましくは3～40倍モルである。

本発明の反応は、溶媒の存在下又は非存在下において行われる。使用される溶媒としては、例えば、水；N, N-ジメチルホルムアミド等のアミド類；N, N'-ジメチルイミダゾリジノン等の尿素類；メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、t-ブチルアルコール等のアルコール類；ベンゼン、トルエン、キシレン、メシチレン等の芳香族炭化水素類；塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類が挙げられるが、好ましくは水、アルコール類であり、更に好ましくは水、メタノール、エタノールが使用される。

前記溶媒の使用量は、原料のテトラヒドロピラニル-4-スルホネートに対して、好ましくは0～50重量倍、更に好ましくは0～20重量倍である。これらの溶媒は、単独又は二種以上を混合して使用しても良い。

本発明の反応は、テトラヒドロピラニル-4-スルホネートとアミンを液相で接触させることが好ましく、例えば、不活性ガス雰囲気にて、テトラヒドロピラニル-4-スルホネート及びアミンを混合して、加熱攪拌する等の方法によって、常圧又は加圧下で行われる。その際の反応温度は、好ましくは40～180℃、更に好ましくは50～130℃である。

また、必要に応じて、無機塩基又は有機塩基を系内に添加することによって、反応性を調節しても良い。

なお、最終生成物である4-アミノテトラヒドロピラン誘導体は、例えば、反応終了後、蒸留、再結晶、カラムクロマトグラフィー等の一般的な方法によって分離・精製される。

実施例

次に、実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。

実施例 1

5 搅拌装置、温度計及び滴下漏斗を備えた10mlガラス製フラスコに、3-ブテン-1-オール1.00g (13.9mmol) 及び37重量%ホルマリン水溶液(和光純薬社製) 1.35g (16.6mmol) を加え、窒素雰囲気下、搅拌しながらメタンスルホン酸2.66g (27.7mmol) をゆるやかに滴下し、25℃で3時間反応させた。反応終了後、得られた反応液を高速液体クロマトグラフィーにより分析したところ、テトラヒドロピラニル-4-メタンスルホネートが1.65g (収率66%) 生成していた。

実施例 2

15 実施例1と同様な反応装置に、3-ブテン-1-オール1.00g (13.9mmol) 、92重量%パラホルムアルデヒド(三井東圧化学社製) 0.50g (1.5.3mmol) 及びトルエン5mlを加え、窒素雰囲気下、搅拌しながらメタンスルホン酸3.99g (41.5mmol) をゆるやかに滴下し、25℃で3時間反応させた。反応終了後、得られた反応液を高速液体クロマトグラフィーにより分析したところ、テトラヒドロピラニル-4-メタンスルホネートが2.15g (収率86%) 生成していた。

20 実施例 3

25 実施例1と同様な反応装置に、3-ブテン-1-オール1.00g (13.9mmol) 、トリオキサン0.50g (5.6mmol; ホルムアルデヒド換算で16.8mmol) 及びトルエン5mlを加え、窒素雰囲気下、搅拌しながらメタンスルホン酸2.66g (27.7mmol) をゆるやかに滴下し、25℃で3時間反応させた。反応終了後、得られた反応液を高速液体クロマトグラフィーにより分析したところ、テトラヒドロピラニル-4-メタンスルホネートが2.13g (収率85%) 生成していた。

実施例 4

搅拌装置及び温度計を備えた50mlガラス製フラスコに、3-ブテン-1-オ

ール 1. 00 g (13. 9 mmol)、92重量%パラホルムアルデヒド(三井東圧化学社製) 0. 50 g (15. 3 mmol)、p-トルエンスルホン酸-水和物 5. 23 g (27. 5 mmol) 及びトルエン 5 mlを加え、窒素雰囲気下、攪拌しながら 55℃で2時間反応させた。反応終了後、得られた反応液を高速液体クロマトグラフィーにより分析したところ、テトラヒドロピラニル-4-p-トルエンスルホネートが 2. 32 g (収率 65%) 生成していた。

実施例 5

テトラヒドロピラニル-4-メタンスルホネートの合成

攪拌装置、温度計及び滴下漏斗を備えた 300 ml ガラス製フラスコに、3-ブテン-1-オール 40. 0 g (0. 55 mol)、92重量%パラホルムアルデヒド(三井東圧化学社製) 21. 6 g (0. 66 mol) 及びトルエン 200 mlを加え、窒素雰囲気下、攪拌しながらメタンスルホン酸 85. 3 g (0. 89 mol) をゆるやかに滴下し、55℃で2時間反応させた。反応終了後、得られた反応液に飽和食塩水 100 mlを加え、酢酸エチル 200 mlで三回抽出した。次いで、有機層を分離し、飽和炭酸カリウム水溶液 50 mlで二回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、減圧下で濃縮し、薄黄色固体として純度 86% (高速液体クロマトグラフィーによる面積百分率) のテトラヒドロピラニル-4-メタンスルホネート 84. 3 gを得た (収率 73%)。

テトラヒドロピラニル-4-メタンスルホネートの物性値は、
20 CI-MS (m/e)；181 (M+1)、
¹H-NMR (CDCl₃)；1.88 ppm (2H, m)、2.04 ppm (2H, m)、3.04 ppm (3H, s)、
3.55 ppm (2H, m)、3.95 ppm (2H, m)、4.90 ppm (1H, m)
であった。

実施例 6
25 テトラヒドロピラニル-4-p-トルエンスルホネートの合成

攪拌装置、温度計及び滴下漏斗を備えた内容積 200 ml のガラス製フラスコに、3-ブテン-1-オール 20. 0 g (0. 28 mol)、92重量%パラホルムアルデヒド(三井東圧化学社製) 10. 8 g 及びトルエン 100 mlを加え、窒素雰囲気下、攪拌しながら p-トルエンスルホン酸-水和物 84. 4 g (0. 44

mol) をゆるやかに滴下し、55℃で3時間反応させた。反応終了後、得られた反応液に飽和食塩水50mlを加え、酢酸エチル100mlで3回抽出した。次いで、有機層を分離し、飽和炭酸カリウム水溶液50mlで2回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、減圧下で濃縮し、無色固体として純度93%

5 (ガスクロマトグラフィーによる面積百分率) のテトラヒドロピラニル-4-p-トルエンスルホネート49.4gを得た(収率64%)。

テトラヒドロピラニル-4-p-トルエンスルホネートの物性値は、

CI-MS (m/e): 257 (M+1)

¹H-NMR (CDCl₃): 1.7~1.9ppm (4H, m)、2.45ppm (3H, s)、3.47ppm (2H, m)、3.87 ppm (2H, m)、4.69ppm (1H, m)、7.34ppm (2H, d, J=8.2Hz)、7.80ppm (2H, d, J=8.2Hz)

であった。

実施例7

攪拌装置及び温度計を備えた内容積10mlステンレス製オートクレーブに、実施例6で合成した純度93%のテトラヒドロピラニル-4-p-トルエンスルホネート0.57g (2.1mmol) 及び50重量%ジメチルアミン水溶液(片山化学社製) 5.6g (6.2mmol) を加え、70℃で4時間反応させた。反応終了後、得られた反応液を高速液体クロマトグラフィー(内部標準法)により分析したところ、4-ジメチルアミノテトラヒドロピランが0.18g (収率66%) 生成していた。

実施例8

実施例7と同様な装置に、実施例5で合成した純度86%のテトラヒドロピラニル-4-メタンスルホネート1.05g (5.0mmol) 及び50重量%ジメチルアミン水溶液(片山化学社製) 9.0g (100mmol) を加え、90℃で5時間反応させた。反応終了後、得られた反応液をガスクロマトグラフィー(内部標準法)により分析したところ、4-ジメチルアミノテトラヒドロピランが0.38g (収率59%) 生成していた。

実施例9

攪拌装置及び温度計を備えた内容積500mlのステンレス製オートクレーブに、

実施例5で合成した純度86%のテトラヒドロピラニル-4-メタンスルホネート50.0g(0.24mol)及び50重量%ジメチルアミン水溶液(片山化学社製)400.0g(4.44mol)を加え、70℃で5時間反応させた。反応終了後、得られた反応液を、還流冷却器及び冷却トラップ(ドライアイス/エタノールにより-20℃に冷却)を備えた1000mlのガラス製フラスコに移し、反応液を昇温して50~110℃で攪拌しながら、未反応のジメチルアミンを冷却トラップに回収した(ジメチルアミンの回収量は130gであった。)。その後、反応液を室温まで冷却し、濃塩酸25mlを加えて酸性化(pH=1)した後、クロロホルム100mlで3回洗浄した。次いで、水層に8mol/1水酸化ナトリウム水溶液30mlを加えて塩基性化(pH=11)した後、塩化メチレン100mlで3回抽出し、得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、減圧下で濃縮し、次いで、減圧蒸留(83~85℃、50mmHg)によって、無色液体として純度99% (ガスクロマトグラフィーによる面積百分率) の4-ジメチルアミノテトラヒドロピラン14.6gを得た(収率47%)。

4-ジメチルアミノテトラヒドロピランの物性値は、

CI-MS (m/e) ; 130 (M+1)

¹H-NMR (CDCl₃, δ (ppm)) ; 1.53 (2H, dt, J=4.8, 11.7Hz)、1.75 (2H, dt, J=2.1, 11.7Hz)、2.25~2.31 (7H, m)、3.36 (2H, dt, J=2.1, 11.7Hz)、4.01 (2H, dt, J=4.5, 11.7Hz)

であった。

比較例1

実施例9と同様な反応装置に、テトラヒドロピラン-4-オン50.0g(0.5mol)、50重量%ジメチルアミン水溶液180.0g(2.0mol)及び5重量%Pd/C 20g(パラジウム原子として9mmol)を加え、水素圧0.2~0.25MPaにて、50℃で7時間、更に70℃で4時間反応させた。反応終了後、得られた反応液を室温まで冷却して触媒をセライトで濾過し、濃硫酸60mlを加えて酸性化(pH=1)した後、2-ブタノール200mlで2回、クロロホルム200mlで2回の順で洗浄した。次いで、水層に水酸化カリウム130gを加えて塩基性化(pH=11)した後、酢酸エチル300mlで3回抽出し、得られた有機層

を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、減圧下で濃縮し、次いで、減圧蒸留（83～85℃、50mmHg）によって、無色液体として純度99%（ガスクロマトグラフィーによる面積百分率）の4-ジメチルアミノテトラヒドロピラン12.4gを得た（収率19%）。

5 実施例10

実施例7と同様な装置に、実施例5で合成した純度86%のテトラヒドロピラニル-4-メタンスルホネート1.05g（5.0mmol）及びピペリジン1.28g（15.0mmol）を加え、100℃で4時間反応させた。反応終了後、得られた反応液に8mol/l水酸化ナトリウム水溶液1.0ml及び水2.0mlを加え塩基性化（pH=11）した後、クロロホルム30mlで2回抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、減圧下で濃縮して、黄色液体として純度82%（ガスクロマトグラフィーによる面積百分率）の4-ピペリジノテトラヒドロピラン0.74gを得た（収率72%）。

4-ピペリジノテトラヒドロピランの物性値は、

15 CI-MS (m/e)；169 (M+1)

¹H-NMR (CDCl₃, δ (ppm))；1.42～1.77 (10H, m)、2.37～2.46 (1H, m)、2.51 (4H, t, J=5.7Hz)、3.36 (2H, dt, J=2.4, 12.0Hz)、4.01 (2H, dd, J=4.5, 11.1Hz) であった。

実施例11

20 搅拌装置及び温度計を備えた内容積500mlのステンレス製オートクレーブに、実施例5で合成した純度86%のテトラヒドロピラニル-4-メタンスルホネート50.0g（0.24mol）及び40重量%メチルアミン水溶液（片山化学社製）400.0g（5.15mol）を加え、70℃で3時間反応させた。反応終了後、得られた反応液を、還流冷却器及び冷却トラップ（ドライアイス/メタノールにより-20℃に冷却）を備えた1000mlのガラス製フラスコに移し、反応液を昇温して50～110℃で攪拌しながら、未反応のメチルアミンを冷却トラップに回収した（メチルアミンの回収量は57gであった。）。その後、反応液を室温まで冷却し、濃塩酸25mlを加えて酸性化（pH=1）した後、クロロホルム100mlで3回洗浄した。次いで、水層に8mol/l水酸化ナトリウム水溶

液4.0mlを加えて塩基性化(pH=9)した後、クロロホルム100mlで3回抽出し、得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、減圧下で濃縮し、次いで、減圧蒸留(78~85℃、50mmHg)によって、無色液体として純度90% (ガスクロマトグラフィーによる面積百分率) の4-メチルアミノテトラヒドロピラン11.0gを得た (収率36%)。

4-メチルアミノテトラヒドロピランの物性値は、

CI-MS (m/e): 115 (M+1)
¹H-NMR (CDCl₃, δ (ppm)): 0.8~1.2 (1H, brs)、1.37 (2H, dt, J=4.8, 11.7Hz)、
1.81~1.87 (2H, m)、2.44 (3H, s)、2.51~2.61 (1H, m)、3.40 (2H, dt, J=2.4,
11.7Hz)、3.98 (2H, dt, J=3.6, 11.7Hz)

であった。

実施例 1 2

実施例7と同様な装置に、実施例5で合成した純度86%のテトラヒドロピラニル-4-メタンスルホネート0.21g (1.0mmol) 及び2mol/1メチルアミンエタノール溶液5.0ml (10mmol) を加え100℃で5時間反応させた。反応終了後、得られた反応液をガスクロマトグラフィー (内部標準法) により分析したところ、4-メチルアミノテトラヒドロピランが0.047g (収率41%) 生成していた。

実施例 1 3

実施例7と同様な装置に、実施例5で合成した純度86%のテトラヒドロピラニル-4-メタンスルホネート0.21g (1.0mmol) 及び2mol/1アンモニアエタノール溶液5.0ml (10mmol) を加え、130℃で10時間反応させた。反応終了後、得られた反応液をガスクロマトグラフィー (内部標準法) により分析したところ、4-アミノテトラヒドロピランが0.083g (収率83%) 生成していた。次いで、減圧下で濃縮して、薄黄色液体として純度99% (ガスクロマトグラフィーによる面積百分率) の4-アミノテトラヒドロピラン0.020gを得た。

4-アミノテトラヒドロピランの物性値は、

CI-MS (m/e): 102 (M+1)

¹H-NMR (CDCl₃, δ (ppm)) ; 1.31~1.45 (4H, m)、1.74~1.80 (2H, m)、2.80~2.90 (1H, m)、3.39 (2H, dt, J=2.4, 12.6Hz)、3.95 (2H, dt, J=3.3, 11.4Hz)

であった。

実施例 1 4

5 実施例 7 と同様な装置に、実施例 6 で合成した純度 93 % のテトラヒドロピラニル-4-*p*-トルエンスルホネート 1.38 g (5.0 mmol) 及びベンジルメチルアミン 3.18 g (26.0 mmol) を加え、70℃で4時間、更に90℃で5時間反応させた。反応終了後、得られた反応液を減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (充填剤: ワコーベル C-200 (和光純薬社製)、展開溶媒: クロロホルム/メタノール (=9/1 (容積比))) で精製して、薄黄色液体として純度 90 % (高速液体クロマトグラフィーによる面積百分率) の 4-ベンジルメチルアミノテトラヒドロピラン 0.72 g を得た (收率 70 %)。

10 4-ベンジルメチルアミノテトラヒドロピランの物性値は、

CI-MS (m/e) ; 206 (M+1)

15 ¹H-NMR (CDCl₃, δ (ppm)) ; 1.61~1.84 (4H, m)、2.20 (3H, s)、2.56~2.69 (1H, m)、3.32~3.41 (2H, m)、3.58 (2H, s)、4.02~4.68 (2H, m)、7.22~7.36 (5H, m)

であった。

実施例 1 5

20 実施例 7 と同様な装置に、実施例 5 で合成した純度 86 % のテトラヒドロピラニル-4-メタンスルホネート 1.05 g (5.0 mmol) 及び N-メチルアニリン 1.61 g (15.0 mmol) を加え、100℃で4時間反応させた。反応終了後、得られた反応液に 8 mol/l 水酸化ナトリウム水溶液 1.0 ml 及び水 2.0 ml を加えて塩基性化した後、クロロホルム 3.0 ml で 2 回抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (充填剤: ワコーベル C-200 (和光純薬社製)、展開溶媒: トルエン/酢酸エチル (=3/1 (容積比))) で精製して、赤色液体として純度 99 % (高速液体クロマトグラフィーによる面積百分率) の 4-N-メチルアニリノテトラヒドロピラン 0.16 g を得た (收率 17 %)。

4-N-メチルアニリノテトラヒドロピランの物性値は、
CI-MS (m/e) ; 192 (M+1)
¹H-NMR (CDCl₃, δ (ppm)) ; 1.66～1.92 (4H, m)、2.79 (3H, s)、3.47 (2H, dt,
J=2.1, 11.7Hz)、3.77～3.86 (1H, m)、4.06 (2H, dd, J=4.8, 11.7Hz)、6.73 (1H,
5 t, J=7.2Hz)、6.82 (2H, d, J=8.1Hz)、7.21～7.23 (2H, m)
であった。

産業上の利用可能性

本発明により、入手が容易な3-ブテン-1-オールから、煩雑な操作を必要
10 とすることなく、簡便な方法にて一工程でテトラヒドロピラニル-4-スルホネ
ートを高収率で製造することが出来る、工業的に有利なテトラヒドロピラニル-
4-スルホネートの製造方法を提供することが出来る。

また、本発明により、合成が容易なテトラヒドロピラニル-4-スルホネート
から、温和な条件で、簡便な方法によって4-アミノテトラヒドロピラン誘導体
15 を高収率で製造出来る、工業的に好適な4-アミノテトラヒドロピラン誘導体の
製造方法を提供することが出来る。

請求の範囲

1. 3-ブテン-1-オールに、ホルムアルデヒド化合物及び有機スルホン酸を反応させることを特徴とする、テトラヒドロピラニル-4-スルホネートの製法。

2. ホルムアルデヒド化合物がホルムアルデヒドの水溶液、パラホルムアルデヒド及びトリオキサンから成る群より選択された少なくとも1種である請求の範囲第1項記載のテトラヒドロピラニル-4-スルホネートの製法。

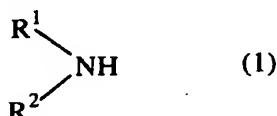
3. ホルムアルデヒド化合物が3-ブテン-1-オールに対し、1. 0～5. 0倍モルの量で使用される請求の範囲第1項記載のテトラヒドロピラニル-4-スルホネートの製法。

4. 有機スルホン酸がメタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、p-クロロベンゼンスルホン酸及びp-ブロモベンゼンスルホン酸から成る群より選択された少なくとも1種である請求の範囲第1項記載のテトラヒドロピラニル-4-スルホネートの製法。

5. 有機スルホン酸が3-ブテン-1-オールに対し、1. 0～5. 0倍モルの量で使用される請求の範囲第1項記載のテトラヒドロピラニル-4-スルホネートの製法。

6. 反応が不活性ガス雰囲気下において、3-ブテン-1-オール、ホルムアルデヒド化合物及び有機スルホン酸を混合して、常温又は加圧下で、10～80℃で行われる請求の範囲第1項～第5項の何れか一項に記載のテトラヒドロピラニル-4-スルホネートの製法。

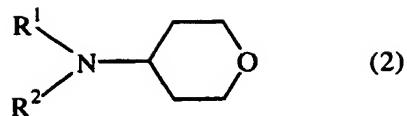
7. テトラヒドロピラニル-4-スルホネートと一般式(1)：



(1)

式中、R¹及びR²は反応に関与しない基を表わし；また、R¹及びR²は互いに結合して環を形成していてもよい。

25 で示されるアミンとを反応させることを特徴とする一般式(2)：



式中、R¹及びR²は前記と同義である。

で示される4-アミノテトラヒドロピラン化合物の製法。

8. テトラヒドロピラニル-4-スルホネートが3-ブテン-1-オールに、
ホルムアルデヒド化合物及び有機スルホン酸を反応させることにより製造された
5 ものである請求の範囲第7項記載の4-アミノテトラヒドロピラン化合物の製法。

9. R¹及びR²が、水素原子；置換基を有していてもよい、アルキル基、シ
クロアルキル基、アラルキル基又はアリール基から成る群より選択されたもので
ある請求の範囲第7項記載の4-アミノテトラヒドロピラン化合物の製法。

10. 式(1)で示されるアミンが、テトラヒドロピラニル-4-スルホネ
10 トに対し1~60倍モルの量で使用される請求の範囲第7項記載の4-アミノテ
トラヒドロピラン化合物の製法。

11. 反応が、不活性ガス雰囲気下、常圧又は加圧下において、40~18
0℃の温度範囲で行われる請求の範囲第7項~第10項の何れか一項に記載の4
-アミノテトラヒドロピラン化合物の製法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/08695

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl' C07D309/08, C07D309/14

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl' C07D309/08-14

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Francisco Caturla et. al., "Preparation and synthetic applications of lithiated vinyl sulfones derived from 3-buten-1-ol and 4-penten-1-ol", Tetrahedron, Vol.53, No.33, pp.11449-11464, 1997	1-11
A	Steven V. Ley et. al., "Alkylation reactions of anions derived from 2-(benzenesulphonyl) tetrahydropyran and their application to spiroketal synthesis", Tetrahedron, Vol.42, No.15, pp.4333-4342, 1986	1-11

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

"	Special categories of cited documents:	
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E"	earlier document but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
06 March, 2001 (06.03.01)Date of mailing of the international search report
21 March, 2001 (21.03.01)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP00/08695

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
Int.Cl. C07D309/08, C07D309/14

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))
Int.Cl. C07D309/08-14

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CAPLUS(STN), CAOLD(STN), REGISTRY(STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	Francisco Caturla et.al., "Preparation and synthetic applications of lithiated vinyl sulfones derived from 3-buten-1-ol and 4-penten-1-ol", Tetrahedron, Vol. 53, No. 33, pp. 11449-11464, 1997	1-11
A	Steven V. Ley et.al., "Alkylation reactions of anions derived from 2-(benzenesulphonyl)tetrahydropyran and their application to spiroketal synthesis", Tetrahedron, Vol. 42, No. 15, pp. 4333-4342, 1986	1-11

C欄の続きにも文献が挙げられている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

06.03.01

国際調査報告の発送日

21.03.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

大宅 郁治

4P

9737

電話番号 03-3581-1101 内線 3492